

---

---

## Sensibilidad a la insulina y función de la célula beta en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa.

Anel Gómez-García<sup>1</sup>, Patricia Magaña-Garns<sup>2</sup>, Javier Ruiz-García<sup>3</sup> y Cleto Álvarez-Aguilar<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional N° 1, CIBIMI-IMSS. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna Hospital General Regional N° 1 y

<sup>3</sup>Unidad de Medicina Familiar N° 80, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Morelia, Michoacán, México.

**Palabras clave:** Sensibilidad a la insulina, función de la célula beta, prueba de tolerancia oral a la glucosa.

**Resumen.** El objetivo de este estudio fue investigar la sensibilidad a la insulina (SI) y la función de la célula beta (FCB) en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa. Se trata de un estudio transversal comparativo. Se estudiaron 84 sujetos con diferentes estados de tolerancia a la glucosa y se clasificaron en cuatro grupos: Normoglicémico-Control (NC) que fueron individuos sin antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o hipertensión (HTN); Normoglicémico-Familiares con DM-2 y/o HTN (FPDM2); el grupo con tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y el grupo con DM2 diagnosticado con un tiempo < 10 años. A cada sujeto se le realizó historia clínica y prueba de tolerancia oral a la glucosa (75g). Se cuantificaron glucosa (método GOD-PAP) e insulina séricas (técnica de radioinmunoanálisis). Se estimó la sensibilidad a la insulina (SI) (Índice de sensibilidad corporal de la insulina, WBISI), resistencia a la insulina (RI), (HOMA) y la función de la célula beta (FCB, índice insulínogénico). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 5%. Los datos se analizaron en el SPSS v 10.0. Se observó que la glucosa fue similar entre el NC, el FPDM2 y el TGA. La insulina fue mayor en el FPDM2 ( $26,71 \pm 22,25 \mu\text{U}/\text{mL}$ ) y TGA ( $34,10 \pm 34,98 \mu\text{U}/\text{mL}$ ) en relación al grupo NC ( $22,83 \pm 21,26 \mu\text{U}/\text{mL}$ ) ( $p < 0,01$ ). Se encontró diferencia en la SI entre el NC y el TGA ( $0,74 \pm 0,43$ ;  $0,29 \pm 0,18$ , respectivamente) ( $p < 0,05$ ) y entre el TGA y el DM2 ( $0,29 \pm 0,18$ ;  $0,86 \pm 0,55$ , respectivamente) ( $p < 0,001$ ). La FCB fue diferente entre el grupo DM2 y el NC ( $0,051 \pm 0,05$  vs  $1,28 \pm 1,99 \mu\text{U}\cdot\text{mL}/\text{mg}\cdot\text{dL}$ ,  $p < 0,05$ ), entre el DM2 y el FPDM2 ( $0,051 \pm 0,05$  vs  $1,23 \pm 1,51 \mu\text{U}\cdot\text{mL}/\text{mg}\cdot\text{dL}$ ;  $p < 0,01$ ) y entre el DM2 y el TGA ( $0,051 \pm 0,05$  vs  $2,64 \pm 2,22 \mu\text{U}\cdot\text{mL}/\text{mg}\cdot\text{dL}$ ,  $p < 0,001$ ). La SI se relacionó negativamente

con el peso corporal y el IMC ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = -0,33$ ,  $p = 0,004$ ) y la FCB con: edad ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,016$ ), area bajo de la curva (ABCG) ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,010$ ) y peso ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,002$ ). En conclusión, la disminución de la tolerancia a la glucosa se asoció con baja sensibilidad a la insulina (SI). La función de la célula beta (FCB) fue menor en el grupo de pacientes con diabetes comparados con el grupo TGA y con el de FPD2. Se necesitan incluir estas mediciones en pacientes con riesgo para su identificación temprana e iniciar cambios en el estilo de vida para preservar la FCB normal y evitar la aparición de TGA o DM2.

### **Insulin sensitivity and beta cell function in different glucose tolerance status.**

*Invest Clín 2006; 47(2): 155 - 166*

**Key words:** Insulin sensitivity,  $\beta$  cell function, oral glucose tolerance test.

**Abstract.** The objective of this work was to investigate the insulin sensitivity (SI) and the beta cell function (BCF) in different glucose tolerance statuses in a comparative cross-sectional study. Eighty-four patients with different glucose tolerance statuses were classified as normoglycemic-control group (NC) patients without family history of type 2 diabetes (DM2) or hypertension (HTN); normoglycemic-patients with familiar history of DM2 or HTN (FPDM2); patients with glucose intolerance (IGT group) and patients with diagnostic of DM2 < 10 years (DM2 group). In each patient was obtained a clinical history and an oral glucose tolerance test (75g) was performed. Glucose (GOD-PAP) and insulin (RIA) were quantified. Insulin Sensitivity (IS) (Whole Body Insulin Sensitivity Index), Insulin resistance (IR) (HOMA) and BCF (insulinogenic index) were evaluated. The statistical analysis was realized in SPSS v. 10.0. It was found that glucose was similar among NC, FPD2 and IGT groups. Insulin was higher in the FPD2 ( $26.71 \pm 22.25 \mu\text{U/mL}$ ), and IGT ( $34.10 \pm 34.98 \mu\text{U/mL}$ ) in comparison with NC ( $22.83 \pm 21.26 \mu\text{U/mL}$ ) ( $p < 0.01$ ). IS was different among NC and IGT group ( $0.74 \pm 0.43$  to  $0.29 \pm 0.18$ ,  $p < 0.05$ ) and among IGT and DM2 ( $0.29 \pm 0.18$  to  $0.86 \pm 0.55$ ,  $p < 0.001$ ). BCF was different among the DM2 and NC ( $0.051 \pm 0.05$  to  $1.28 \pm 1.99 \mu\text{U.mL/mg.dL}$ ,  $p < 0.05$ ), DM2 and FPD2 group ( $0.051 \pm 0.05$  to  $1.23 \pm 1.51 \mu\text{U.mL/mg.dL}$ ,  $p < 0.01$ ), DM2 and IGT ( $0.051 \pm 0.05$  to  $2.64 \pm 2.22 \mu\text{U.mL/mg.dL}$ ,  $p < 0.001$ ). SI was inversely related to corporal weight and IMC ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.001$  and  $r = -0.33$ ,  $p = 0.004$ , respectively). BCF was related to age ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.016$ ), the area under curve of glucose ( $r = -0.30$ ,  $p = 0.010$ ) and body weight ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.002$ ). In conclusion, the decrease of glucose tolerance was associated with the lowering of Insulin Sensitivity (IS). The beta cell function (FCB) was lower in the diabetic patients group in comparison with the TGA and FPD2 groups. These measurements need to be included in patients with high risk for early identification and changes in life style to protect the normal functioning of beta cell and to prevent the onset of IGT or DM2.

*Recibido: 12-07-2005. Aceptado: 17-11-2005.*

## INTRODUCCIÓN

La patogénesis de la diabetes tipo 2 (DM2) es compleja y cursa con defectos en la función de la célula  $\beta$  y la sensibilidad a la insulina (1). Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de DM2 que incluyen historia familiar, raza, obesidad y alteraciones metabólicas como la dislipidemia, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y la resistencia a la insulina (RI) (2). La RI se define como la disminución de la respuesta biológica de la hormona sobre sus tejidos blanco (3). Los métodos de referencia para estimar la resistencia a la insulina son el clamp euglucémico-hiperinsulinémico (4) y el análisis del modelo mínimo de Bergman (5), sin embargo, la práctica de ambas pruebas resulta costosa y no son útiles para estudios clínicos y epidemiológicos. Existen varios índices que se han obtenido a partir de las Pruebas de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG) (6-8). Las respuestas de la glucosa y de la insulina en esta prueba reflejan la capacidad de la célula  $\beta$  para secretar insulina y la sensibilidad de los tejidos a la insulina (8). Se han validado otros parámetros resultantes de la PTOG como el área bajo la curva de glucosa (ABCG) e insulina (ABCI) que se utilizan como un índice de RI (9). La capacidad de la célula beta para responder de forma inmediata a una carga de glucosa (respuesta temprana de insulina) se correlaciona de manera significativa con la concentración plasmática de la insulina y las concentraciones de glucosa 30 minutos después de una carga oral y se emplean como un índice de la función de la célula  $\beta$  (índice insulínogénico) (10). El índice de HOMA (6) se basa en las cuantificaciones de glucosa e insulina en ayuno y tiene una precisión similar al "clamp" euglucémico-hiperinsulinémico validado en sujetos con varios grados de tolerancia a la glucosa.

Recientemente, Matsuda y DeFronzo (7) desarrollaron el índice WBISI (*Índice de sensibilidad corporal de la insulina*) que estima sensibilidad a la insulina, tiene un alto grado de correlación con el "clamp" euglucémico-hiperinsulinémico y representa una estimación de la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos y hepáticos. Para su cálculo se consideran los valores basales (al tiempo cero) y los promedios de insulina y glucosa en una PTOG.

Se conoce que durante una PTOG se refleja la capacidad de la célula beta pancreática para secretar insulina además de estimar la acción biológica de esta hormona sobre los tejidos blanco como músculo, hígado, riñón, entre otros (11). La sensibilidad a la insulina y la respuesta de la célula beta a la carga de glucosa es variable en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa (12). Estas observaciones llevan a preguntarnos de si las alteraciones en la glucosa durante la PTOG se relacionan inicialmente con disfunción de la célula beta o con resistencia a la insulina.

El objetivo de este trabajo fue determinar la sensibilidad a la insulina, la resistencia a la insulina y la función de la célula beta en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa estimados por una PTOG.

## SUJETOS Y MÉTODO

Se diseñó un estudio transversal, comparativo. Se estudiaron 84 sujetos de ambos sexos, mayores de 30 años, con diferentes grados de tolerancia a la glucosa y que acudieron a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional N° 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El tamaño de muestra se calculó con la ecuación de comparaciones múltiples tomando en cuenta que la RI está presente en un 25% aproximadamente en la población no diabética (13), con un error tipo I del 5%.

### Sujetos

Se clasificaron en 4 grupos, Normoglicémico-Control (NC): individuos sin antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o hipertensión (HTN); Normoglicémico-Familiares con DM2 y/o HTN (FPDM2); el grupo con tolerancia a la glucosa alterada (TGA), con base al criterio diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes (14) y con antecedentes heredofamiliares de DM2 e HTN y el grupo con DM2 con un diagnóstico preestablecido de DM2 menor de 10 años de evolución. El peso y talla se midieron en una báscula de pedestal previamente calibrada (marca Torino Mod 520); se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se consideró peso normal un  $IMC \leq 27$  y obesidad, un  $IMC > 27$  con base a la Norma Oficial Mexicana (NOM-174-1998), para el manejo Integral de la Obesidad, dado que ésta es de observancia general en los Estados Unidos Mexicanos y sus disposiciones son obligatorias para los profesionales, técnicos y auxiliares de las disciplinas para la salud (15).

En este estudio todos los pacientes con DM2 únicamente recibían como tratamiento farmacológico sulfonilureas (glibenclamida) el cual se suspendió dos días antes del estudio de la PTOG para eliminar el efecto del hipoglucemiante sobre la Función de la Célula Beta (FCB). En un estudio previo realizado por nosotros (16) se encontró que el 52,9% de los pacientes con DM2 de la Unidad de Medicina Familiar N° 80 del IMSS en Morelia, Michoacán reciben como tratamiento farmacológico la glibenclamida y tienen un mal control glicémico crónico por lo que es poco probable que exista una mayor glucotoxicidad de la célula beta en este periodo de tiempo sin el hipoglucemiante. Una vez terminado el estudio, los pacientes con DM2 ingirieron su tratamiento farmacológico y su desayuno, se estuvieron monitorizando tres horas más con mediciones de glucosa capilar. Todos los indi-

viduos incluidos en el estudio no estuvieron tomando algún medicamento que afectara la tolerancia a la glucosa ni tenían prescripción de alguno que afectara los lípidos.

A cada sujeto en estudio se les realizó un examen médico que incluyó historia clínica completa y una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG).

### PTOG

A las 8:00 a.m. después de un ayuno de 8 a 12 h, cada sujeto recibió una carga oral de 75 g de glucosa anhidra (Laboratorios PISA, S.A. de C.V.). Se cuantificaron glucosa e insulina a los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos; en la toma de muestra venosa a tiempo cero se cuantificaron además el colesterol total, el unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos. El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad se calcularon de acuerdo a la ecuación de Friedewald [ $c\text{-LDL} = \text{Colesterol total} - (c\text{-HDL} + c\text{-VLDL})$ ].

### Determinaciones analíticas

Las variables clínicas y bioquímicas fueron medidas por personal capacitado expresamente para la realización de este trabajo. Las muestras se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos y se procesaron el mismo día para glucosa y el perfil de lípidos. Para la insulina, una vez obtenido el suero se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta la cuantificación de la misma. La glucosa, colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos colorimétricos utilizando un autoanalizador de Química Clínica CIBA-CORNING Express plus 560. Los valores se expresaron en mg/dL. El coeficiente de variación (CV) intra e interensayo fueron de 2 y 3% respectivamente. La insulina se cuantificó por Radioinmunoanálisis (RIA) en fase sólida con ensayo competitivo con anticuerpos marcados con Yodo<sup>125</sup> con estuches comerciales (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA)

(sensibilidad de 1,2  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ). El coeficiente de variación intra e interensayo fueron de 3 y 5% para dicha hormona.

Se calculó el área bajo la curva de glucosa (ABCG) e insulina (ABCI) por el método de trapezoides (17). Para la estimación de la sensibilidad a la insulina se utilizó el índice WBISI desarrollado por Matsuda y DeFronzo (7)  $\text{WBISI} = 10.000/\sqrt{(\text{GB} - \text{IB})(\text{PG} - \text{PI})}$  donde GB: glucosa basal (mg/dL), IB: Insulina Basal ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ), PG: Promedio de las concentraciones de glucosa durante la PTOG (mg/dL), PI: Promedio de las concentraciones de insulina durante la PTOG ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ). Para estimar resistencia a la insulina se utilizó el índice de HOMA-IR (*homeostasis model assessment*) según la fórmula descrita por Matthews y col. (6).  $\text{HOMA-IR} = \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} \times \text{insulina en ayuno } (\mu\text{U}/\text{mL}) / 22,5$ . Para la evaluación de la función de la célula beta se utilizó el índice insulínogénico (IGI) (10) calculado a partir de la PTOG:  $\text{IGI} = \Delta \text{ insulina (incremento del 0-30 minutos) en } \mu\text{U}/\text{mL} \text{ dividido entre el } \Delta \text{ de glucosa (incremento del 0-30 minutos) en mg/dL } (\Delta\text{I}_{30-0}/\Delta\text{G}_{30-0})$ .

Este protocolo se ajusta a las normas éticas internacionales y a la Ley General de Salud de la República Mexicana para la Investigación en Humanos y se aprobó por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General Regional N° 1 del IMSS. A cada paciente se le informó ampliamente del objetivo, características y seguimiento del estudio, sus beneficios y posibles riesgos para que decidieran voluntariamente ingresar al estudio además firmaron carta de consentimiento informado por escrito antes de su participación en el estudio.

### Análisis estadístico

Los resultados se describen en medias  $\pm$  DE. La normalidad de las variables se estimó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de ANOVA paramétrica

y Tukey como prueba PostHoc para evaluar las diferencias entre los grupos en estudio. La correlación de las variables se analizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Se realizó el análisis de regresión logística por etapas (*stepwise logistic regression*) para estimar la influencia de la edad, el IMC y el sexo que pudieran afectar el resultado entre los grupos. Se consideró de significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ . Todos los cálculos fueron hechos con el paquete estadístico SPSS Versión 10,0 para Windows (Chicago, Ill. Estados Unidos).

## RESULTADOS

En la Tabla I se muestran las variables clínicas y bioquímicas de la población en estudio. En ella se observa que el grupo con DM2 fue mayor en la edad cronológica. Además, en este mismo grupo con respecto a las variables bioquímicas, se encontró incremento en la glucosa y disminución en la insulina al minuto cero con relación a los grupos control, FPD2 y TGA (ANOVA  $p < 0,01$ ).

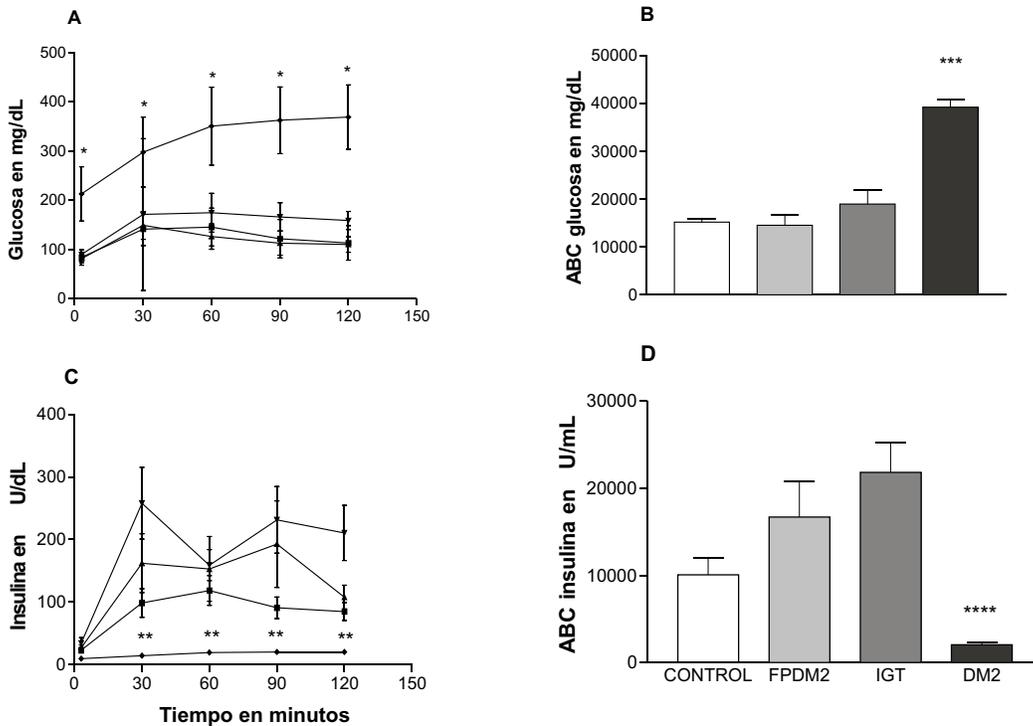
Las concentraciones (A, C) y las áreas bajo la curva de glucosa y de insulina (B, D) durante la PTOG en los grupos control, FPD2, TGA y DM2 se presentan en la Fig. 1. En el grupo de FPD2 las concentraciones de glucosa y el ABCG fueron similares al grupo control y en el grupo TGA, la insulina y el ABCI fue mayor en comparación con los otros grupos de estudio. Igualmente el área bajo la curva de glucosa (ABCG) fue mayor en el grupo con DM2 con relación al grupo control ( $p < 0,05$ ).

En la Fig. 2 se muestra la sensibilidad a la insulina estimada por el WBISI (Fig. 2-A), la resistencia a la insulina estimada por HOMA (Fig. 2-B) y la función de la célula  $\beta$  estimada por el índice insulínogénico  $\Delta\text{I}_{30-0}/\Delta\text{G}_{30-0}$  (Fig. 2-C) en los grupos de estudio. La SI calculada por el índice WBISI fue diferente en el grupo de DM2 en

TABLA I  
VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN POR GRUPO DE ESTUDIO

Variable	NC n = 23	FPDM2 n = 25	TGA n = 15	DM2 n = 21
Sexo (M/H)	11/12	6/19	5/10	16/5
Edad (años)	33,21 ± 9,27	33,32 ± 7,71	38,26 ± 7,75	48,28 ± 5,6*†‡
Peso (kg)	71,13 ± 12,65	66,85 ± 13,17	71,84 ± 14,81	71,85 ± 15,95
Talla (m)	1,65 ± 0,08	1,56 ± 0,13*	1,58 ± 0,07	1,54 ± 0,09*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,83 ± 3,40	28,09 ± 9,77	28,55 ± 4,31	29,67 ± 5,40
Años de evolución de la Diabetes	-	-	-	5,23 ± 2,09
Glucosa 0' (mg/dL)	83,78 ± 15,52	81,16 ± 8,22	89,73 ± 8,81	212,63 ± 55,19*†‡
Colesterol (mg/dL)	184,56 ± 38,74	182,24 ± 40,20	179,06 ± 42,06	194,08 ± 32,02
cHDL (mg/dL)	50,47 ± 20,98	48,76 ± 12,41	39,20 ± 13,72	39,30 ± 8,74
cLDL (mg/dL)	107,01 ± 34,29	107,99 ± 37,06	91,41 ± 40,86	120,57 ± 33,17
Triglicéridos (mg/dL)	135,39 ± 79,27	122,80 ± 61,64	163,40 ± 52,73	174,55 ± 81,88
Insulina 0' (μU/mL)	22,83 ± 21,26	26,71 ± 22,25	34,10 ± 34,98	9,57 ± 5,70*‡

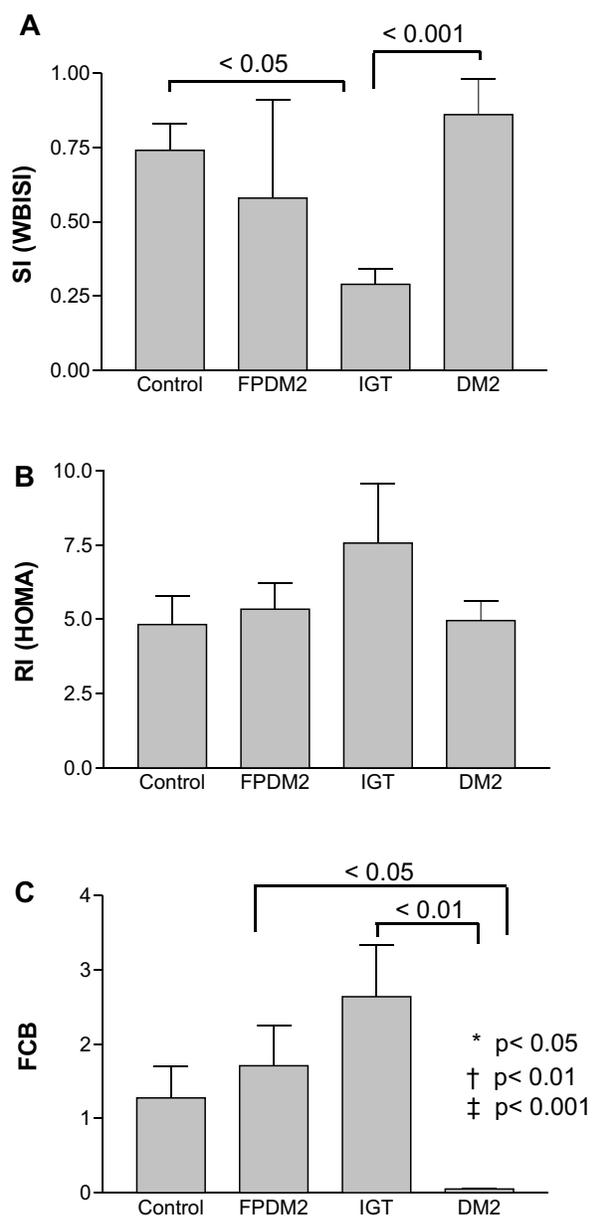
Valores expresados como media ± DE. \* p < 0,05 con respecto al grupo control. † p < 0,01 con respecto al grupo FPDM2. ‡ p < 0,001 con respecto al grupo TGA.



\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. \*\*\*p < 0,001. \*\*\*\*p < 0,00001 con respecto al grupo control.

■ CONTROL: Grupo normoglicémico-control. ▲ FPDM2: Grupo normoglicémico-familiares de pacientes con diabetes tipo 2  
▼ TGA: Grupo con tolerancia a la glucosa alterada. ◆ DM2: Grupo con diabetes mellitus tipo 2

Fig. 1. Concentraciones de glucosa (A), de insulina (C) y áreas bajo la curva de glucosa (ABCG) (B) y de insulina (ABCI) (D) durante la PTOG en los grupos control, FPDM2, TGA y DM2.



CONTROL: Grupo control.  
 FPDM2: Grupo familiares de pacientes con diabetes tipo 2  
 TGA: Grupo con tolerancia a la glucosa alterada.  
 DM2: Grupo con diabetes mellitus tipo 2

Fig. 2. Sensibilidad a la insulina estimada por el WBISI (A), Resistencia a la insulina estimada por HOMA (B) y Función de la célula  $\beta$  estimada por el índice insulínico  $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$  (C) en los grupos de estudio.

comparación al grupo TGA ( $p < 0,001$ ) y del grupo TGA con el NC ( $p < 0,05$ ). En la resistencia a la insulina estimada por el HOMA se encontró una tendencia franca a su aumento en el grupo de sujetos con TGA mientras que la función de la célula beta (FCB) está disminuida en el grupo con DM2 y es diferente en comparación a los grupos NC ( $p < 0,001$ ), TGA ( $p < 0,01$ ) y FPDM2 ( $p < 0,05$ ). El análisis de regresión logística por etapas (stepwise logistic regression) por grupo y ajustado por edad ( $p = 0,887$ ), IMC ( $p = 0,354$ ) y sexo ( $p = 0,517$ ) no modificó los parámetros estudiados en esta población.

Al realizar la correlación de las variables con el grupo en general, el ABCG se asoció directamente con la edad ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,0001$ ). El ABCI se correlacionó negativamente con la edad ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ) y positivamente con el peso corporal, el IMC y los triglicéridos ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,016$ ;  $r = 0,22$ ,  $p = 0,043$  y  $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ; respectivamente). La resistencia a la insulina calculada por el HOMA se asoció directamente con el colesterol total ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,027$ ). La sensibilidad a la insulina estimada por el WBISI se relacionó de manera inversa con el peso corporal y el IMC ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,001$  y  $r = -0,33$ ,  $p = 0,004$  respectivamente). Asimismo, la función de la célula  $\beta$  evaluada por el índice insulínico se correlacionó negativamente con la edad ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,016$ ) y el ABCG ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,010$ ); y positivamente con el peso corporal ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,002$ ) y el ABCI ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,0001$ ). El peso corporal se asoció directamente con el índice insulínico calculado con la PTOG ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,0001$ ) y con la insulina al minuto 30 ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,01$ ). La insulina en el minuto 0' se correlacionó positivamente con el colesterol total ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,033$ ).

## DISCUSIÓN

La exposición crónica de la glucosa lleva a un deterioro en la función de la célula beta y en la sensibilidad a la insulina que conduce a resistencia a la insulina y diabetes clínica.

La RI se relaciona con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (18), está presente entre el 20 y 25% aproximadamente de la población no diabética, y es un factor de riesgo para hipertensión, aterosclerosis, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, edad y obesidad central (13, 18-20). Se conoce que el incremento de la adiposidad y la edad conducen a un deterioro de la tolerancia a la glucosa y de la acción de la insulina (21). En este estudio los pacientes con DM2 tuvieron mayor IMC y edad cronológica en comparación con el grupo TGA, el FPDm2 y el NC así como una correlación positiva de la edad con el ABCG ( $p < 0,0001$ ) y negativa de la misma con el ABCI ( $p < 0,019$ ), por lo que el deterioro de la tolerancia a la glucosa va en relación a la edad y la grasa visceral por el desarrollo de la resistencia a la acción tisular de insulina y al defecto en la secreción de la hormona (22).

Se ha reportado que los sujetos con alteraciones en la tolerancia a la glucosa, invariablemente presentan un incremento en la secreción de la insulina, que afecta, de preferencia, a la primera fase de este proceso. Existen varios factores que pueden contribuir a la hiperinsulinemia como son la obesidad, la edad y el antecedente familiar de DM2 que alteran directamente la función de la célula beta del páncreas (23). En este estudio se demostró que los FPDm2 normoglicémicos cursan ya con hipersecreción de insulina y tal anomalía, en algunos casos, puede detectarse antes de la aparición de hiperglucemia franca (24). El uso de índice insulinogénico obtenido de la PTOG en este estudio nos permitió exami-

nar la importancia de la respuesta a la insulina temprana en los diferentes grupos de estudio. Esta respuesta tiene la influencia del tejido adiposo, la obesidad y las concentraciones de glucosa e insulina circulantes (25). En nuestro estudio los pacientes con TGA tuvieron un incremento significativo ( $p < 0,0001$ ) de insulina en el minuto 30 de la PTOG en comparación con el grupo control debido a un aumento en la posible respuesta temprana de la célula  $\beta$  y lo que podría dar como resultado una disminución de la acción de la insulina ante la hiperinsulinemia compensatoria (23).

Este hecho es importante ya que la hiperinsulinemia (26) se relaciona con la alteración en el metabolismo de lípidos (27) y la aparición de la diabetes clínica cuando hay deterioro en las concentraciones de insulina secundarias a la pérdida progresiva en la función de la célula beta (27), y ambas condiciones se consideran factores determinantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, se conoce que la dislipidemia participa de manera directa en la disminución de la sensibilidad a la insulina (27-29). Este estudio hizo evidente la relación entre el colesterol total con la resistencia a la insulina y los sujetos con TGA y DM2 tuvieron concentraciones séricas bajas de c-HDL lo cual incrementa más el riesgo cardiovascular ya que se conoce que estas son lipoproteínas cardioprotectoras (29).

La historia familiar de diabetes es un predictor independiente del incremento de la respuesta temprana de insulina en sujetos Hispano-Mexicanos (30,31). En este estudio se confirma que los FPDm2 cursan con alteraciones en la tolerancia a la glucosa, incremento en las concentraciones de insulina y disminución en la función de la célula  $\beta$  (32) con respecto al grupo control, lo cual los coloca en riesgo alto para que a futuro puedan desarrollar TGA y DM2 clínica.

El estudio de genética de la DM2 de la Asociación Americana de Diabetes (GENNID)

en familiares de primer grado de DM2 (33) demostró una reducción de la SI y aumento de la RI en comparación con el grupo de tolerancia a la glucosa normal. El grupo FPD2 y el TGA tuvieron una menor SI y mayor RI en comparación con el grupo control posiblemente por la incapacidad de la célula  $\beta$  para responder adecuadamente a la carga oral de glucosa o por disminución de la acción de la insulina que es un factor común en la patogénesis de la diabetes y enfermedad cardiovascular.

Existen varios índices para estimar la función de la célula  $\beta$ : el índice de la primera fase de Stumvoll (8), la proporción de glucosa e insulina al minuto 30 de la PTOG, la razón del incremento de péptido C y glucosa del 0 al 30 minutos postcarga de glucosa (34) y el índice insulínico (10). En este trabajo se utilizó la respuesta a la insulina temprana (índice insulínico) como una medida de la función de la célula  $\beta$  y se encontró un incremento progresivo en el FPD2 y el TGA y una disminución significativa en el grupo con DM2 con respecto al grupo control, esto sugiere un aumento en la función de la célula  $\beta$  con disminución de la tolerancia a la glucosa y en el paciente con DM2 un agotamiento de la célula pancreática. En este estudio, la sensibilidad a la insulina determinada por el WBISI fue diferente en el grupo de TGA en relación al grupo control y con DM2 y los resultados no se modificaron cuando fueron controlados por edad, IMC y sexo. Estos hallazgos son interesantes debido a que en su estudio Matsuda y DeFronzo reportan una correlación positiva de este índice con la pinza hiperglucémica-hiperinsulinémica y otros índices que estiman sensibilidad a la insulina, por lo que se podría sugerir su utilización en individuos con homeostasis de la glucosa alterada (TGA, FPD2). El incremento en la sensibilidad a la insulina estimado por el Índice de sensibilidad corporal de la insulina (WBISI), en los pacientes con

DM2 posiblemente sea por una sobreestimación matemática por las altas concentraciones de glicemia y los niveles bajos de insulina con que cursan estos pacientes. Por lo que en los sujetos con DM2 clínica consideramos que se requieren de más estudios para: 1) establecer los valores medios, inferiores y superiores de este índice ya que fisiopatológicamente se conoce que éstos cursan por un lado con RI y por otro con pérdida progresiva de la función de la célula beta y 2) establecer con precisión la utilidad de este índice en pacientes con DM2 clínica con un adecuado control de la glucosa de ayuno y por el hecho que puede implicar la realización en el paciente con DM2 de una PTOG.

Las diferencias significativas en la función de la célula  $\beta$  entre los grupos FPD2 y TGA con respecto al de DM2 sugieren que es un componente crítico en la patogénesis de la DM2 (27) más que un defecto secundario como sugieren Pontrolli y col. (35). La fase de secreción de insulina temprana parece ser crítica en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y es probable que este efecto tenga relación con la regulación de la salida de glucosa hepática, esto reportado en diversos estudios donde se realizaron pruebas de tolerancia en respuesta a una carga de glucosa en sujetos con factores de riesgo (obesidad y antecedente hereditario de DM2) (36), TGA (37) y DM2 (38) en donde la disminución de la fase de secreción de insulina temprana se asoció con una reducida respuesta compensatoria de la célula beta y con alteración en la supresión de la producción de la glucosa hepática y disminución de la tolerancia a la glucosa.

A pesar del conocimiento de la resistencia a la insulina y el fallo de la célula  $\beta$  en pacientes con DM2 (32) se requieren de más estudios para conocer si la disfunción de la célula  $\beta$  es un modulador de la RI en sujetos sin patología aparente y con riesgo

de DM2 cuando la tolerancia a la glucosa comienza a ser anormal.

Una de las limitaciones de este estudio fue que no se realizó la determinación de grasa visceral o subcutánea dado que ésta es un importante predictor del desarrollo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina además de no haber incluido en este estudio a un grupo de pacientes con DM2 de reciente diagnóstico para observar los posibles cambios en la función de la célula beta y la resistencia a la insulina desde la normoglicemia hasta el desarrollo de diabetes clínica y con los años de evolución.

En conclusión, en este trabajo se encontró que la disminución de la tolerancia a la glucosa se asoció con incremento en la RI y la función de la célula  $\beta$  así como con decremento de la SI en los FPDM2 e TGA. Se necesitan incluir estas mediciones en pacientes con riesgo para su identificación temprana e iniciar cambios en el estilo de vida para preservar el funcionamiento normal de la célula beta y evitar la aparición de TGA o DM2 clínica.

#### REFERENCIAS

1. **Polonsky KS, Sturis J, Bell GI.** Non-insulin dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of beta-cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-783.
2. **Cowie CC, Harris MI, Silverman RE, Johnson EW, Rust KF.** Effect of multiple risk factors on differences between black and whites in the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the United States. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 719-732.
3. **Kahn SE, Porte Jr D.** Pathophysiology of type II diabetes mellitus. En: Porte Jr D, Sherwin RS, editors. *Diabetes mellitus*. Stamford CT: Appleton and Lange; 1996; 487:512.
4. **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-223.
5. **Bergman RN.** Lilly lecture 1989: toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38:1512-1527.
6. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985; 28:412-419.
7. **Matsuda M, DeFronzo RA.** Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
8. **Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Tki-Jarvinen H, Van Haeflen T, Renn W, Gerich J.** Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:295-301.
9. **Myllynen P, Koivisto V, Nikkila E.** Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization. *Acta Med Scand* 1987; 222:75-81.
10. **Philips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C.** Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; 11:286-292.
11. **Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldline I.** Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42:1324-1332.
12. **Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burget TS, Tamborlare WV, Caprio S.** Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1096-1101.
13. **DeFronzo R, Ferrannini E.** Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and ASCVD. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.

14. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S37-S42.
15. **Norma Oficial Mexicana NOM-174-1998, para el manejo Integral de la Obesidad,** Diario Oficial de la Federación, México. *Rev Med IMSS* 2000; 38:397-403.
16. **Gómez-García A, Soto-Paniagua JG, Álvarez-Aguilar C.** Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 2005; 35(7):348-52.
17. **Le Floch JP, Escuyer Ph, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L.** Blood glucose area under the curve. *Diabetes Care* 1990; 13(2):172-175.
18. **DeFronzo R.** Lilly Lecture 1987: The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-687.
19. **Reaven G.** Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
20. **Álvarez-Aguilar C, Mondragón-Jiménez LI, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Paniagua-Sierra R, Amato D.** Hiperleptinemia como factor de riesgo en hipertensión arterial asociada a obesidad. *Med Clin* 2004; 123(20):766-769.
21. **Denino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET.** Contribution of Abdominal Adiposity to Age-Related Differences in Insulin Sensitivity and Plasma Lipids in Healthy Nonobese Women. *Diabetes Care* 2001; 24:925-932.
22. **Kohrtt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO.** Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42:273-281.
23. **Elbein SC, Hasstedt SJ, Wegner K, Kahn SE.** Heritability of pancreatic beta-cell function among nondiabetic members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1398-1403.
24. **Kahn SE.** The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4047-4058.
25. **Osei K, Cottrell DA, Orabella MM.** Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14:890-896.
26. **Schroeder EB, Chambless LIE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G.** Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005; 28(3):668-674.
27. **Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, Campbell LV, Chisholm DJ.** Circulating fatty acids, non-high density lipoprotein cholesterol, and insulin-infused fat oxidation acutely influence whole body insulin sensitivity in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(2):1035-1040.
28. **Rewers M, Zaccaro, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV.** Insulin sensitivity and coronary artery disease: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2005; 27:781-787.
29. **Krauss RM.** Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1496-1504.
30. **Guerrero FR, Rodríguez MM.** La historia familiar de diabetes se asocia al incremento de la respuesta temprana de insulina, en sujetos Hispano-Mexicanos sanos. *Gac Med Mex* 2001; 137 (6): 529-534.
31. **González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñones Galvan A.** Metabolic profile and insulin sensitivity in health young Mexicans with strong family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997; 28:421-424.
32. **Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S.** Youth type 2 diabetes. Insulin resistance,  $\beta$ -cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005; 28:638-644.
33. **Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujimoto WY, Kahn SE, American Diabetes Association GENNID Study Group.**  $\beta$ -cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002; 51:2170-2178.
34. **Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Fagot-Campagna A, Pettit DJ, Bennett PH, Knowler WC.** Evaluation of simple indices of insulin

- sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190-198.
35. **Pontrolli AE, Monti LD, Costa S, Sandoli PE, Pizzini A, Solerte SB, Mantovani E, Piatti PM.** In middle-aged siblings of patients with type 2 diabetes mellitus normal glucose tolerance is associated with insulin resistance and with increased insulin secretion: the SPIDER study. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:681-686.
36. **Ryder E, Gómez ME, Fernández V, Campos G, Morales LM, Valbuena H, Raleigh X.** Respuesta de la Glucosa/Insulina a una sobrecarga glucosaza en sujetos con riesgo a diabetes tipo 2. *Invest Clin* 2001; 42(4): 269-281.
37. **Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J.** Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29.
38. **Kelley D, Mokan M, Veneman T.** Impaired postprandial glucose utilization in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994; 43:1549-1557.